



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) Numéro de publication : **0 494 005 A1**

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : **91403479.8**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup> : **A61K 31/505, A61K 31/53,  
A61K 31/445**

(22) Date de dépôt : **20.12.91**

(30) Priorité : **28.12.90 FR 9016504**

(43) Date de publication de la demande :  
**08.07.92 Bulletin 92/28**

(84) Etats contractants désignés :  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL SE**

(71) Demandeur : **L'OREAL**  
**14, Rue Royale**  
**F-75008 Paris (FR)**

(72) Inventeur : **Gaetani, Quintino**  
**64, avenue Hoche**  
**F-93270 Sevran (FR)**  
Inventeur : **Rougier, André**  
**20 Allée du Plateau**  
**F-93340 Le Raincy (FR)**  
Inventeur : **Duranton, Albert**  
**7, rue Jacques Kable**  
**F-75018 Paris (FR)**  
Inventeur : **Hocquaux, Michel**  
**70, rue du Rendez-vous**  
**F-75012 Paris (FR)**

(74) Mandataire : **Dossmann, Gérard et al**  
**Bureau D.A. Casalonga-Josse Morassistrasse**  
**8**  
**W-8000 Munich 5 (DE)**

(54) **Agent à plusieurs composants ou kit de préparation de la forme sulfoconjuguée de composés pyridino-,pyrimidino- ou triazino-N-oxyde et procédé de mise en oeuvre.**

(57) La présente invention concerne un agent à plusieurs composants ou kit de préparation de la forme sulfo-conjuguée de composés pyridino-, pyrimidino- ou triazino-N-oxyde, comportant au moins un composé de type pyridino-, pyrimidino- ou triazino-N-oxyde, d'une part et un agent de sulfatation, d'autre part.

EP 0 494 005 A1

La présente invention concerne un agent à plusieurs composants ou kit de préparation de la forme sulfo-conjuguée de composés pyridino-, pyrimidino- ou triazino-N-oxyde ainsi qu'un procédé pour sa mise en oeuvre.

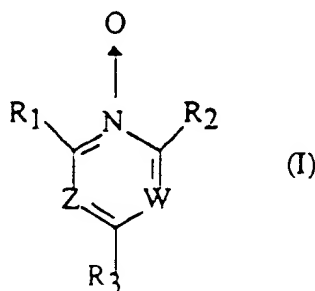
Certains dérivés de sulfate de pyridines, pyrimidines et de triazines ont été décrits dans US-A-4.287.338, notamment pour le traitement systémique de l'hypertension. L'application topique des sels internes de sulfate de pyrimidines à la stimulation de la repousse des cheveux fait l'objet de la demande de brevet WO 86-04231. Ce document décrit en particulier l'utilisation du sel interne de l'hydroxyde du 2,4-diamino 6-pipéridinyl 3-sulfoxy pyrimidinium, connu également sous la dénomination "sulfate de minoxidil".

Ce composé présente l'inconvénient d'être difficilement accessible par synthèse et d'être peu stable au stockage en milieu aqueux ou hydro-alcoolique. Pour garantir sa bonne conservation et empêcher sa décomposition, il est nécessaire de le stocker à -15°C. De plus, il s'est avéré difficile de préparer, isoler et purifier un sulfate chimiquement pur, d'une part, et, d'autre part, une solution de "sulfate de minoxidil" en milieu aqueux présente une durée de 1/2 vie de 48 heures. Il en résulte que le produit n'est pas industriellement applicable, et que du fait des durées de vie de cet ordre de grandeur, ce composé préparé par synthèse est difficilement compatible, notamment avec les utilisations thérapeutiques.

D'autres composés du type pyridino-, pyrimidino- ou triazino-N-oxyde dans la forme sulfo-conjuguée, présentent les mêmes inconvénients et peuvent avoir une durée de demi-vie encore plus courte.

La présente invention concerne des agents à plusieurs composants ou "kit" de préparation de la forme sulfo-conjuguée de composés pyridino-, pyrimidino- ou triazino-N-oxyde, destinés à être mis en contact avant l'emploi, caractérisés en ce qu'ils comportent au moins :

a) un composant comportant au moins un composé de formule (I):

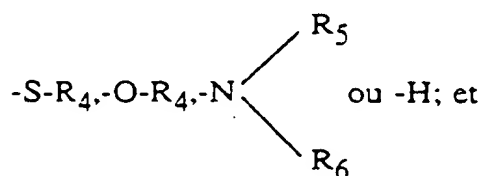


dans laquelle :

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> désignent alkyle inférieur en C<sub>1</sub> à C<sub>8</sub> ou un groupement amino;

W et Z désignent chacun un groupement -CH= ou -N=;

R<sub>3</sub> désigne un groupement :



R<sub>4</sub> désigne un groupement alkyle linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>18</sub> non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène; alcényle en C<sub>1</sub> à C<sub>18</sub>; cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>; aryle ou aralkyle;

R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement tel que défini pour R<sub>4</sub>; ou R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> forment avec l'azote auquel ils sont reliés, un reste hétérocyclique choisi dans le groupe constitué par les groupements pipéridino, pyrrolidinyle, morpholino, 2,4,4-triméthylazétidinyle, 2,3,4-triméthylazétidinyle, 2-méthylpyrrolidinyle, 3-butylpyrrolidinyle, 2-isohexylpyrrolidinyle, 2,3-diméthylpyrrolidinyle, 2,2-diméthylpyrrolidinyle, 2,5-diéthylpyrrolidinyle, 3-tert-butylpyrrolidinyle, 2,3,5-triméthylpyrrolidinyle, 3,4-dioctylpyrrolidinyle, 2-méthylpipéridino, 3-méthylpipéridino, 4-méthylpipéridino, 3-isopropylpipéridino, 4-tert-butylpipéridino, 2-méthyl-5-éthylpipéridino, 3,5-dipentylpipéridino, 2,4,6-triméthylpipéridino, 2,6-diméthylpipéridino, 2,6-diméthyl-4-octylpipéridino, 2,3,5-triéthylpipéridino, 2-éthylhexahydroazépinyle, 4-tert-butylhexahydroazépinyle, 3-heptylhexahydroazépinyle, 2,4-diméthylhexahydroazépinyle, 3,3-diméthylhexahydroazépinyle, 2,4,6-tripropylhexahydroazépinyle, 2-méthylheptaméthylène-imino, 5-butylheptaméthylène-imino, 2,4-diisopropylheptaméthylène-imino, 3,3-diéthylheptaméthylène-imino, 2,5,8-triméthylheptaméthylène-imino, 3-méthyl-octaméthylène-imino, 2,9-diéthyl-octaméthylène-

imino, 4-isooctyloctaméthylène-imino, 2-éthylmorpholino, 2-méthyl-5-éthylmorpholino, 3,3-diméthylmorpholino, 2,6-di-ter-butylmorpholino, 4-méthylpipérazinyle, 4-isopropylpipérazinyle, 2-méthylaziridinyle, 2-éthylaziridinyle, 2-butylaziridinyle, 2,3-diméthylaziridinyle, 2,2-diméthylaziridinyle, 2-méthylazétidinyle, 3-méthylazétidinyle, 2-octylazétidinyle, 2,2-diméthylazétidinyle, 3,3-diéthylazétidinyle; ou leurs sels d'addition par des acides; et

b) un composant comportant au moins un agent de sulfatation.

Les composants a) et b) peuvent être sous forme solide, l'agent ou le "kit" comporte alors un troisième composant c) formé par un milieu liquide, véhicule susceptible de dissoudre les composants a) et b) et de former avec les composants a) et b), en fin de réaction, un milieu physiologiquement acceptable.

Le composant c) est destiné à être additionné au composant a) ou b) avant la mise en contact avec b) ou a) respectivement ou aux composants a) et b) après leur mise en contact.

La présente invention résout donc les problèmes de difficulté de synthèse et de stabilité des formes sulfo-conjuguées qui peuvent être ainsi préparées juste avant leur emploi et, comme cela apparaîtra dans les exemples, garder une activité prolongée de telle façon qu'après leur préparation, elles peuvent être utilisées pendant une semaine en application quotidienne.

Le composé de formule (I) est mis en contact avec un générateur de  $\text{SO}_3$  dans un milieu réactionnel.

Le milieu réactionnel résulte, soit du mélange de a) et b), soit du mélange de a) et c) puis b), du mélange de b) et c) puis a) ou du mélange de a) et b) puis c).

L'application ou l'administration peuvent être faites en vue d'un traitement de l'hypertension, de l'alopecie, des dermatites desquamantes ou en vue d'un traitement cosmétique.

Les dérivés pyridiniques de formule (I) peuvent être préparés notamment selon les méthodes décrites dans US-A-4 021 562 et US-A-4 080 500.

Les dérivés pyridiniques de formule (I) peuvent être préparés notamment selon les méthodes décrites dans US-A-3.910.928, US-A-4.032.559, EP-A-356.271, FR-89/11352, FR-90/01148 ou FR-90/06693.

Les dérivés triaziniques peuvent être préparés notamment selon les méthodes décrites dans US-A-3.475.340, US-A-3.270.014, US-A-3.270.018, US-A-3.270.015 ou FR-90/07664.

Comme acides convenables pour les sels d'addition par des acides des composés de formule (I), on peut citer notamment les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, nitrique, acétique, benzoïque, salicylique, glycolique, succinique, nicotinique, tartrique, maléique, malique, palmoïque, méthane-sulfonique, cyclohexane-sulfamique, picrique, lactique et acéturique, notamment.

Dans la formule (I), alkyle inférieur représente les alkyles en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_8$ , et notamment les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, méthyl-2 propyle, n-pentyle, n-hexyle, n-heptyle ou n-octyle.

Les radicaux alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{18}$  sont choisis plus particulièrement parmi n-dodécyle, n-octyle, n-hexyle, n-butyle et éthyle.

Les radicaux alcényles désignent plus particulièrement allyle, 1-méthylallyle, 2-méthylallyle ou méthallyle, 2-butényle (crotyle), 3-butényle, 1,2-diméthylallyle, 1,1-diméthylallyle, 2-éthylallyle, 1-méthyl-2-butényle, 2-méthyl-2-butényle, 3-méthyl-2-butényle, 3-pentényle, 2,3-diméthyl-2-butényle, 1,1,2-triméthylallyle, 1,3-diméthyl-2-butényle, 1-éthyl-2-butényle, 4-méthyl-2-pentényle, 2-éthyl-2-pentényle, 4,4-diméthyl-2-pentényle, 2-heptényle, 2-octényle, 5-octényle, 1,4-diméthyl-4-hexényle.

Par cycloalkyle, on désigne particulièrement cyclopropyle, 2-méthylcyclopropyle, 2,2-diméthylcyclopropyle, 2,3-diéthylcyclopropyle, 2-butylcyclopropyle, cyclobutyle, 2-méthylcyclobutyle, 3-propylcyclobutyle, 2,3,4-triéthylcyclobutyle, cyclopentyle, 2,2-diméthylcyclopentyle, 3-pentylcyclopentyle, 3-tert-butylcyclopentyle, cyclohexyle, 4-tert-butylcyclohexyle, 3-isopropylcyclohexyle, 2,2-diméthylcyclohexyle, cycloheptyle ou cyclooctyle.

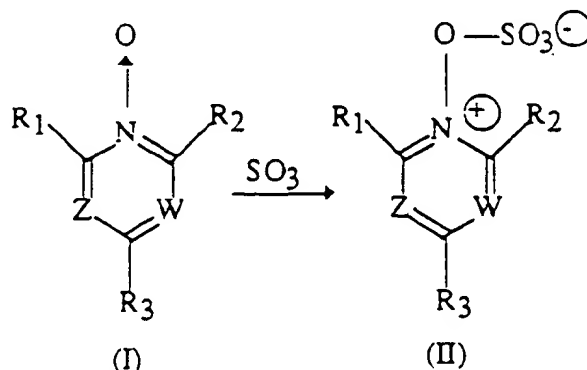
Aryle signifie plus particulièrement phényle, 2,4-diméthyl phényle, 2,6-diméthoxyphényle ou 2,4-dichlorophényle.

Par aralkyle, on entend plus particulièrement benzyle, phényle, 1-phényléthyle, 2-phénylpropyle, 4-phénylbutyle, 5-phényl-2-méthylpentyle, 1-naphtylméthyle, 2-(1-naphtyl)éthyle ou 2-(2-naphtyl)-éthyle.

Parmi les composés de formule (I), on peut citer le minoxidil, le diamino-2,4 pipéridino-6 triazine oxyde-3, l'amino-2 méthyl-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3, le méthyl-2 amino-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3, le diméthyl-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3, le diamino-2,4-n-butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, le diamino-2,4-n-hexylamino-6 pyrimidine oxyde-3 et le diamino-2,6 pipéridino-4 pyridine oxyde-1.

Par agent de sulfatation tel qu'il est mis en oeuvre dans le composant b) selon l'invention, on entend les générateurs de  $\text{SO}_3$  tels que décrits dans l'article de E. GILBERT, Chem. Rev. (1962), 62, 549-589, choisis par exemple parmi les complexes de  $\text{SO}_3$  et d'amines tertiaires et plus particulièrement les complexes de  $\text{SO}_3$  et d'amines mono- ou polyfonctionnelles, y compris les amines situées sur les groupements latéraux de chaînes polymériques. Selon l'invention, on utilise de préférence les complexes  $\text{SO}_3$ -triméthylamine et  $\text{SO}_3$ -triéthylamine.

Les agents ou "kits" selon l'invention sont destinés à transformer les composés de formule (I) en leur forme sulfo-conjuguée de formule (II), conformément au schéma ci-dessous :



où les substituants  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , Z et W ont les significations données ci-dessus, dans un milieu physiologiquement acceptable.

Une fois la réaction de sulfatation terminée, la forme sulfoconjuguée peut être, dans le milieu réactionnel, directement employée dans un traitement thérapeutique ou cosmétique. Ainsi, le milieu réactionnel peut servir de support d'application.

Pour obtenir le milieu réactionnel qui soit également support d'application, le dispositif selon l'invention peut se présenter sous la forme d'un récipient bi-compartmenté. Dans cette forme de réalisation, le premier compartiment contient le premier composant, de préférence sous forme de solution et le second compartiment contient le second composant sous forme liquide ou solide, les contenus des deux compartiments étant destinés à être mélangés avant l'emploi pour former un milieu physiologiquement acceptable.

Les milieux physiologiquement acceptables peuvent être aqueux, hydroalcooliques ou anhydres.

Pour des préparations à usage thérapeutique buvables, on préfère particulièrement les milieux aqueux ou à faible teneur en alcool et pour les préparations à usage thérapeutique ou cosmétique par application topique, on peut prévoir des milieux hydroalcooliques, alcooliques ou anhydres.

Pour les préparations à usage topique, le milieu peut contenir également d'autres excipients tels que le propylèneglycol, les éthers de glycols ou de polyols, des agents épaississants, des stabilisants, des agents tensio-actifs, notamment.

Quelle que soit l'application, orale ou topique, à laquelle est destinée la préparation comportant la forme sulfo-conjuguée, le pH de la préparation, se situe autour de 7, et de préférence entre 5 et 9.

Selon l'invention, les concentrations en composés N-oxyde utilisés dépendent de l'activité du composé, de son innocuité et également de son mode d'administration. La concentration en forme sulfo-conjuguée de formule (II) est comprise entre 0,1 et 10% en poids du mélange de tous les composants.

En ce qui concerne la quantité d'agents de sulfatation, celle-ci dépend de son activité et de la cinétique de la réaction et également du taux de sulfatation désiré dans la préparation. Dans le cas où l'on souhaite une grande rapidité ou un taux élevé de sulfatation, on utilisera de préférence un excès d'agent de sulfatation. La quantité d'agent de sulfatation compris dans le composant b) pouvant aller jusqu'à 100 équivalents molaire de la quantité de composé N-oxyde de formule (I) contenu dans le composant a).

La durée de réaction des composés de formule (I) avec le complexe  $SO_3$ -amines peut varier entre environ 5 minutes et environ 2 heures.

Selon l'invention, une forme particulière de réalisation est constituée par un agent ou kit comportant deux composants. Le premier composant (a) se présente sous forme d'une solution du composé de formule (I) dans un mélange alcoolique, hydroalcoolique ou aqueux.

Le second composant (b) se présente sous forme solide, par exemple sous forme d'une pastille composée contenant l'agent de sulfatation et un support solide acceptable.

Le second composant (b) peut en particulier se présenter sous forme d'un comprimé effervescent comprenant l'agent de sulfatation et un système générateur de gaz carbonique susceptible de provoquer l'effervescence, ce système étant constitué d'un acide choisi parmi les acides solides hydrosolubles tels que des acides aliphatiques comme l'acide acétique, propionique, butyrique, valériannique; des acides dicarboxyliques comme l'acide oxalique, malonique, succinique, glutarique, adipique, pimélique, fumarique, maléique, phtalique, isophthalique, téréphtalique; des acides aminés tels que l'acide glutamique; des hydroxyacides tels que l'acide lactique, malique, tartrique, citrique ainsi que leurs sels.

Les acides peuvent également être choisis parmi les acides inorganiques tels que l'acide phosphorique et ses sels comme les sels acides de potassium, de sodium ou encore les sulfites, bisulfites de sodium ou de potassium ou d'ammonium.

Le second constituant du système effervescent est un carbonate tel qu'un carbonate ou hydrogénocarbonate de sodium, potassium ou d'ammonium.

Le rapport en poids de l'acide au carbonate est tel à provoquer l'effervescence et peut varier suivant la nature de l'acide et du carbonate. Généralement, le carbonate est présent dans des proportions de 5 à 80% en poids du système effervescent et l'acide dans des proportions de 20 à 85%.

La quantité de système effervescent par rapport au poids du compte étant comprise de préférence entre 50 et 80% en poids.

Avant l'emploi, on mélange le composant b) avec le composant a) sous forme de solution. Après un temps de réaction convenable, le composé de formule (I) initiale se présente totalement ou partiellement sous forme sulfo-conjuguée. Le produit réactionnel peut être alors appliqué directement sur les zones d'application topique ou peut être ingéré.

Il est possible d'améliorer la cinétique de la réaction du présent procédé par un apport de chaleur. Cet apport peut être réalisé de façon externe ou bien généré par réaction exothermique d'adjuvants.

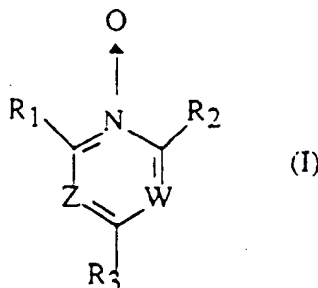
Les dérivés sulfo-conjugués ainsi préparés peuvent présenter, dans le même milieu, une stabilité améliorée par rapport aux "sulfates" préparés par synthèse.

La présente invention concerne également un procédé de mise en oeuvre des agents selon l'invention, caractérisé en ce que l'on met en contact les composants a), b) et éventuellement c) définis ci-dessus, dans l'un des ordres suivants :

- a) est mis en contact avec b)
- a) est mélangé à c) et le mélange résultant a) + c) est mis en contact avec b)
- b) est mélangé à c) et le mélange résultant b) + c) est mis en contact avec a)
- a) est mis en contact avec b), le produit résultant étant mélangé à c).

La présente invention concerne aussi le procédé de préparation de la forme sulfo-conjuguée de composés pyridino-, pyrimidino- ou triazino-N-oxyde prêt à l'emploi, caractérisé en ce que :

a/ on stocke un composant comportant au moins un composé de formule (I) :



dans laquelle les substituants sont définis ci-dessus,

b/ on stocke un composant comportant au moins un agent de sulfatation, et

c/ on mélange les composants stockés.

L'invention concerne également l'utilisation des agents ou "kits" à plusieurs composants selon l'invention, pour la préparation de la forme sulfo-conjuguée de composés pyridino-, pyrimidino- ou triazino-N-oxyde destinés au traitement de l'hypertension ainsi que l'utilisation du dispositif pour la préparation de cette forme sulfo-conjuguée destiné au traitement de la chute des cheveux ou à la stimulation de leur repousse.

Les exemples suivants sont destinés à décrire l'invention, sans en limiter la portée.

#### EXEMPLE 1

Dans un flacon unidose contenant 2 ml de solution à 50° alcoolique de Minoxidil à 1% et 100 mg de bicarbonate de sodium, on introduit 60 mg de complexe  $\text{SO}_3\text{-N,N-diisopropyléthylamine}$  en poudre conditionné sous atmosphère inerte. Après quelques minutes de dégagement gazeux, la solution prend une teinte orangée, et le pH se stabilise à 7.

Cinq minutes après le début du mélange, on réalise avec la solution une chromatographie en couche mince (CCM) sur plaque de silice. Après élution par un mélange acétate d'éthyle/méthanol (80/20), on observe en UV à 254 nm une seule tache correspondant au minoxidil O-sulfate ( $R_f=0,88$ ,  $R_f$  minoxidil = 0,15).

**EXEMPLE 2**

Dans un flacon unidose, on conditionne 3 ml de minoxidil à 1% dans un mélange ternaire éthanol/propylèneglycol/eau (50/20/30). On ajoute 90 mg de complexe  $\text{SO}_3$ -triéthylamine en poudre conditionné sous atmosphère inerte. Après une légère agitation et 5 minutes de contact, le mélange devient homogène, et le pH se stabilise à 8.

Déposée sur plaque de silice et après élution par un mélange acétate d'éthyle/méthanol (80/20), la solution révèle en UV une tache importante correspondant au minoxidil O-sulfate et une tache correspondant au minoxidil résiduel.

Abandonnée à température ambiante, la même solution après 50 minutes, ne montre plus en CCM qu'une tache correspondant au sulfate.

**EXEMPLE 3**

On conditionne dans un flacon unidose 2 ml de minoxidil à 1% dans un mélange binaire éthanol absolu/propylèneglycol (95/5). On ajoute à cette solution 20 mg de complexe  $\text{SO}_3$ -triéthylamine en poudre conditionné sous atmosphère inerte.

Après une légère agitation et 10 minutes de contact, le mélange est devenu homogène. Après CCM sur plaque de silice et élution par un mélange acétate d'éthyle/méthanol (50/50), on observe en UV une tache très majoritaire correspondant au sulfate ( $R_f=0,9$ ) et une légère tache correspondant au minoxidil ( $R_f=0,3$ ).

**EXEMPLE 4**

A 2 ml de minoxidil à 1% dans un mélange éthanol/eau (50/50), on ajoute un mélange de 100 mg de bicarbonate de sodium et de 150 mg de complexe  $\text{SO}_3$ -poly(4-vinylpyridine) à 2,2 mmoles  $\text{SO}_3/\text{g}$ .

Après un léger dégagement de  $\text{CO}_2$  et 15 minutes de contact, on observe un léger dépôt dû au support polymérique insoluble. Le surnageant montre en CCM sur plaque de silice éluee par un mélange acétate d'éthyle/méthanol (50/50), une tache correspondant au minoxidil O-sulfate.

**EXEMPLE 5**

On réalise dans un mortier le mélange solide suivant :

Acide citrique (à $1\text{H}_2\text{O}$ )	10 g
Bicarbonate de sodium	15 g
Complexe $\text{SO}_3$ -triméthylamine	5 g

Après un broyage destiné à réaliser une poudre homogène, on conditionne sous atmosphère inerte par sachets de 0,3 g.

On conditionne par ailleurs une solution de minoxidil à 0,5 % dans un mélange hydroalcoolique à 35° alcoolique dans des flacons unidose à raison de 5 ml chacun.

Avant utilisation, on ajoute le contenu d'un sachet dans un flacon unidose. Après la cessation de l'effervescence, au bout de quelques minutes, la solution présente un pH de 6.

Par dosage en chromatographie liquide haute performance du sulfate de minoxidil formé, on observe un taux de sulfatation de 50% après 30 minutes de contact à température ambiante.

**EXEMPLE 6**

On réalise dans un mortier le mélange solide suivant :

Acide citrique (à $1\text{H}_2\text{O}$ )	10 g
Bicarbonate de sodium pur	15 g
Complexe $\text{SO}_3$ -triméthylamine	5 g
Silicagel 60 (230-400 Mesh)	20 g

Après broyage de l'ensemble jusqu'à obtention d'une poudre fine homogène, on conditionne sous atmosphère inerte par sachets de 0,5 g.

On conditionne par ailleurs le minoxidil par unités de 5 ml comme dans l'exemple 5.

Avant utilisation, on ajoute à un flacon unidose de minoxidil, le contenu d'un sachet. On adapte ensuite sur le flacon un embout applicateur en mousse.

Au cours de l'effervescence, le comprimé se désagrège et après quelques minutes, il ne subsiste plus qu'un léger dépôt de silice au fond du flacon, qui sera retenu par l'embout applicateur en mousse.

Par dosage en chromatographie liquide haute performance, on observe un taux de sulfatation du minoxidil de 50% après 30 minutes de contact.

#### EXEMPLE 7

On réalise dans un mortier le mélange solide suivant :

Acide salicylique pur	20 g
Bicarbonate de sodium	15 g
Complexe SO <sub>3</sub> -triméthylamine	5 g
Silicagel 60 (230-400 Mesh)	10 g

Après obtention d'une poudre homogène, on prépare à partir de ce mélange, des comprimés de 0,5 g que l'on conditionne par tablettes sous emballage plastifié. On effectue par ailleurs, un conditionnement du minoxidil en flacon unidose de 5 ml comme dans l'exemple 5.

Pour obtenir la préparation de sulfate, on ajoute un comprimé effervescent à un flacon uni-dose de minoxidil. Au cours de l'effervescence, le comprimé se désagrège et après quelques minutes, il ne subsiste plus qu'un léger dépôt de silice au fond du flacon, qui sera retenu par l'embout applicateur en mousse.

Après 30 minutes de contact, le dosage chromatographique indique un taux de sulfatation de 50%. L'abandon de la préparation à température ambiante durant plusieurs jours se traduit par un taux de sulfatation de 42% après 7 jours, avec un pH de 7,5.

Une composition ainsi préparée présente donc une stabilité supérieure par rapport à une composition préparée par dissolution du sulfate de minoxidil, pouvant ainsi convenir à un traitement durant une semaine en application quotidienne le matin et le soir.

#### EXEMPLE 8

On mélange dans un mortier les ingrédients suivants :

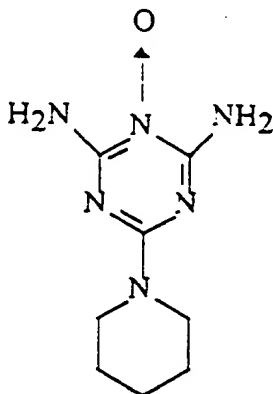
Acide salicylique	20 g
Bicarbonate de potassium	18 g
Complexe SO <sub>3</sub> -triméthylamine	10 g
Silicagel 60 (230-400 Mesh)	10 g

Après obtention d'une poudre homogène, on prépare des comprimés de 0,58 g que l'on conditionne en tablettes sous emballage protecteur.

En utilisant un conditionnement de minoxidil comme dans l'exemple 5 et en ajoutant un comprimé effervescent pour une dose de 5 ml de minoxidil, on obtient après 10 minutes un taux de sulfatation de 50%. Ce taux se maintient à 40% après abandon de la préparation durant 7 jours, à température ambiante.

#### EXEMPLE 9

A un flacon unidose de 5 ml de solution à 0,5% dans un mélange hydro-alcoolique (à 35 % alcoolique) de diamino-2,4 pipéridino-6 triazine oxyde-3, on ajoute un comprimé effervescent préparé selon l'exemple 8.



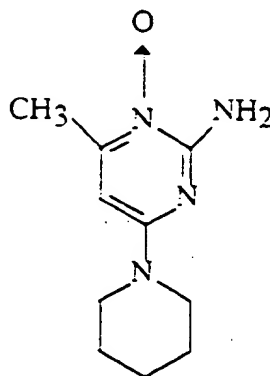
Après cessation de l'effervescence, on observe en CCM sur plaque de silice, l'apparition d'une tache de dérivé sulfo-conjugué après élution par le mélange acétate d'éthyle/méthanol (50/50).

R<sub>f</sub> du sulfo-conjugué 0,93

R<sub>f</sub> du N-oxyde 0,35

#### EXEMPLE 10

On procède en tout point comme dans l'exemple 9, en utilisant comme N-oxyde le dérivé amino-2 méthyl-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3.

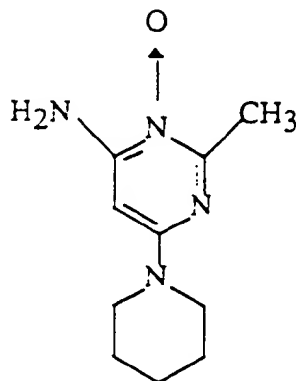


R<sub>f</sub> du sulfo-conjugué 0,90

R<sub>f</sub> du N-oxyde 0,38

#### EXEMPLE 11

On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant comme N-oxyde le dérivé méthyl-2 amino-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3.



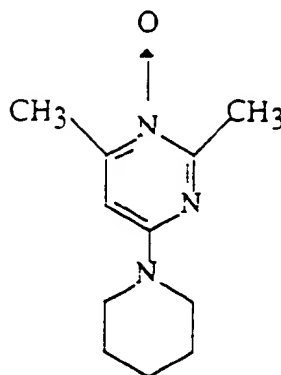
R<sub>f</sub> du sulfo-conjugué 0,91

R<sub>f</sub> du N-oxyde 0,41

#### EXEMPLE 12

On procède comme dans l'exemple 9, avec le dérivé diméthyl-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3.



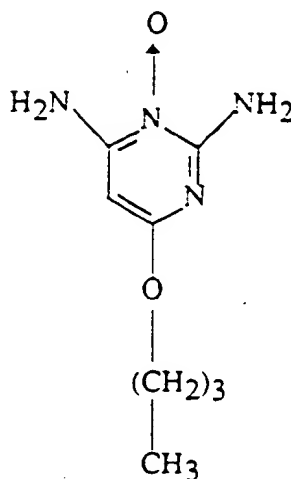


15

$R_f$ du sulfo-conjugué	0,8
$R_f$ du N-oxyde	0,41

### EXEMPLE 13

20 A un flacon uni-dose de 5 ml de solution à 0,2% dans un mélange hydro-alcoolique (à 35° alcoolique) de diamino-2,4-n-butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, on ajoute un comprimé effervescent préparé selon l'exemple 8.



Après cessation de l'effervescence, on observe en CCM une tache de dérivé sulfo-conjugué.

### EXEMPLE 14

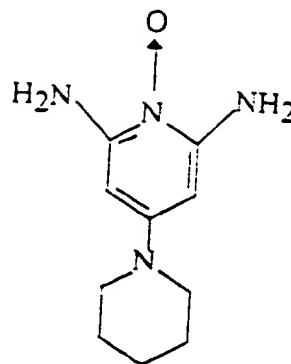
45 A un flacon uni-dose de 5 ml de solution à 0,5% dans un mélange hydro-alcoolique (à 35° alcoolique) de diamino-2,4 n-hexylamino-6 pyrimidine oxyde-3, on ajoute un comprimé effervescent préparé selon l'exemple 8.

Après cessation de l'effervescence, on observe en CCM une tache de dérivé sulfo-conjugué.

### EXEMPLE 15

50 A un flacon uni-dose de 5 ml de solution à 0,5% dans un mélange hydro-alcoolique (à 35° alcoolique) de diamino-2,6 pipéridino-4 pyridine oxyde-1, on ajoute un comprimé effervescent préparé selon l'exemple 8.

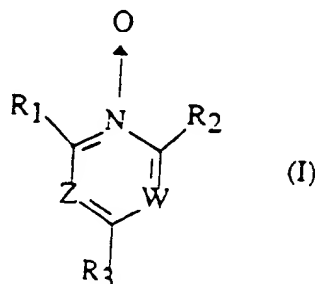
55



Après cessation de l'effervescence, on observe en CCM une tache de dérivé sulfo-conjugué.

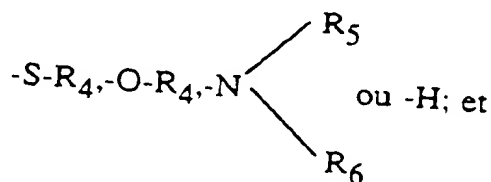
### Revendications

1. Agent à plusieurs composants ou "kit" de préparation de la forme sulfo-conjuguée de composés pyridino-, pyrimidino- ou triazino-N-oxyde destinés à être mis en contact avant l'emploi, caractérisé en ce qu'il comporte au moins :
  - a) un composant comportant au moins un composé de formule (I) :



dans laquelle :

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> désignent alkyle inférieur en C<sub>1</sub> à C<sub>8</sub> ou un groupement amino;  
 W et Z désignent chacun un groupement -CH= ou -N=;  
 R<sub>3</sub> désigne un groupement :



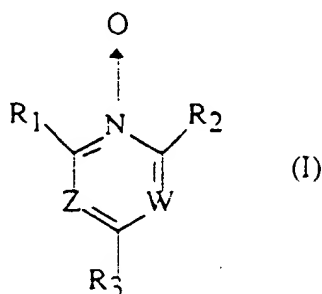
R<sub>4</sub> désigne un groupement alkyle linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>18</sub> non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène; alcényle en C<sub>1</sub> à C<sub>18</sub>; cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>; aryle ou aralkyle;

R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement tel que défini pour R<sub>4</sub>; ou R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> forment avec l'azote auquel ils sont reliés, un reste hétérocyclique choisi dans le groupe constitué par les groupements pipéridino, pyrrolidinyle, morpholino, 2,4,4-triméthylazétidinyle, 2,3,4-triméthylazétidinyle, 2-méthylpyrrolidinyle, 3-butylpyrrolidinyle, 2-isohexylpyrrolidinyle, 2,3-diméthylpyrrolidinyle, 2,2-diméthylpyrrolidinyle, 2,5-diéthylpyrrolidinyle, 3-tert-butylpyrrolidinyle, 2,3,5-triméthylpyrrolidinyle, 3,4-dioctylpyrrolidinyle, 2-méthylpipéridino, 3-méthylpipéridino, 4-méthylpipéridino, 3-isopropylpipéridino, 4-tert-butylpipéridino, 2-méthyl-5-éthylpipéridino, 3,5-dipentylpipéridino, 2,4,6-triméthylpipéridino, 2,6-diméthylpipéridino, 2,6-diméthyl-4-octylpipéridino, 2,3,5-triéthylpipéridino, 2-éthylhexahydroazépinyle, 4-tert-butylhexahydroazépinyle, 3-heptylhexahydroazépinyle, 2,4-diméthylhexahydroazépinyle, 3,3-diméthylhexahydroazépinyle, 2,4,6-tripropylhexahydroa-

- zépinylo, 2-méthylheptaméthylène-imino, 5-butylheptaméthylène-imino, 2,4-diisopropylheptaméthylène-imino, 3,3-diéthylheptaméthylène-imino, 2,5,8-triéthylheptaméthylène-imino, 3-méthyl-octaméthylène-imino, 2,9-diéthyl-octaméthylène-imino, 4-isooctyl-octaméthylène-imino, 2-éthylmorpholino, 2-méthyl-5-éthylmorpholino, 3,3-diméthylmorpholino, 2,6-di-ter-butylmorpholino, 4-méthylpipérazinyle, 4-isopropylpipérazinyle, 2-méthylaziridinyle, 2-éthylaziridinyle, 2-butylaziridinyle, 2,3-diméthylaziridinyle, 2,2-diméthylaziridinyle, 2-méthylazétidinyle, 3-méthylazétidinyle, 2-octylazétidinyle, 2,2-diméthylazétidinyle, 3,3-diéthylazétidinyle; ou leurs sels d'addition par des acides; et
- b) un composant comportant au moins un agent de sulfatation.
2. Agent ou kit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte en outre un composant c) constitué par un milieu liquide, le composant c) étant destiné à être additionné au composant a) ou b) avant la mise en contact avec b) ou a) ou aux composants a) et b) après leur mise en contact.
  3. Agent ou kit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent de sulfatation est choisi parmi les complexes  $\text{SO}_3$ -amines polymériques ou monomériques.
  4. Agent ou kit selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'agent de sulfatation est choisi parmi les complexes de  $\text{SO}_3$  et d'amines tertiaires.
  5. Agent ou kit selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'agent de sulfatation est choisi parmi les complexes  $\text{SO}_3$ -triméthylamine et  $\text{SO}_3$ -triéthylamine.
  6. Agent ou kit selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le composant b) est sous forme solide, soluble dans a) et/ou c).
  7. Agent ou kit selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le composant a) comporte 0,1 à 10% en poids du composé de formule (I) par rapport au poids total de a), b) et c).
  8. Agent ou kit selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le pH résultant de la mise en contact de a), b), c) est compris entre 5 et 9.
  9. Agent ou kit selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la concentration molaire en agent de sulfatation présent dans b), est comprise entre 1 et 100 fois la concentration molaire en composé de formule (I) présent dans a).
  10. Agent ou kit selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comporte :
    - a) un composant sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou anhydre, d'un composé de formule (I);
    - b) un composant sous forme de solide, comportant l'agent de sulfatation.
  11. Agent selon la revendication 10, caractérisé par le fait que le composant (b) se présente sous forme d'un comprimé effervescent comprenant l'agent de sulfatation et un système générateur de gaz carbonique constitué d'un acide solide et hydrosoluble et d'un carbonate.
  12. Agent ou kit selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi le minoxidil, le diamino-2,4 pipéridino-6 triazine oxyde-3, l' amino-2 méthyl-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3, le méthyl-2 amino-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3, le diméthyl-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3, le diamino-2,4-n-butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, le diamino-2,4-n-hexylamino-6 pyrimidine oxyde-3 et le diamino-2,6 pipéridino-4 pyridine oxyde-1.
  13. Procédé de mise en oeuvre de l'agent ou kit selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on met en contact les composants a), b) et c) définis dans la revendication 1 à 12, dans l'un des ordres suivants :
    - a) est mis en contact avec b)
    - a) est mélangé à c) et le mélange résultant a) + c) est mis en contact avec b)
    - b) est mélangé à c) et le mélange résultant b) + c) est mis en contact avec a)
    - a) est mis en contact avec b), le produit résultant étant mélangé à c).

14. Procédé de préparation de la forme sulfo-conjuguée de composés pyridino-, pyrimidino- ou triazino-N-oxyde prête à l'emploi, caractérisé en ce que :

a) on stocke un composant comportant au moins un composé de formule (I):

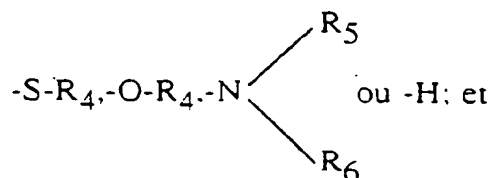


dans laquelle :

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> désignent alkyle inférieur en C<sub>1</sub> à C<sub>8</sub> ou un groupement amino;

W et Z désignent chacun un groupement -CH= ou -N=;

R<sub>3</sub> désigne un groupement :



R<sub>4</sub> désigne un groupement alkyle linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>18</sub> non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène; alcényle en C<sub>1</sub> à C<sub>18</sub>; cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>; aryle ou aralkyle;

R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement tel que défini pour R<sub>4</sub>; ou R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> forment avec l'azote auquel ils sont reliés, un reste hétérocyclique choisi dans le groupe constitué par les groupements pipéridino, pyrrolidinyle, morpholino, 2,4,4-triméthylazétidinyle, 2,3,4-triméthylazétidinyle, 2-méthylpyrrolidinyle, 3-butylpyrrolidinyle, 2-isohexylpyrrolidinyle, 2,3-diméthylpyrrolidinyle, 2,2-diméthylpyrrolidinyle, 2,5-diéthylpyrrolidinyle, 3-tert-butylpyrrolidinyle, 2,3,5-triméthylpyrrolidinyle, 3,4-dioctylpyrrolidinyle, 2-méthylpipéridino, 3-méthylpipéridino, 4-méthylpipéridino, 3-isopropylpipéridino, 4-tert-butylpipéridino, 2-méthyl-5-éthylpipéridino, 3,5-dipentylpipéridino, 2,4,6-triméthylpipéridino, 2,6-diméthylpipéridino, 2,6-diméthyl-4-octylpipéridino, 2,3,5-triméthylpipéridino, 2-éthylhexahydroazépinyne, 4-tert-butylhexahydroazépinyne, 3-heptylhexahydroazépinyne, 2,4-diméthylhexahydroazépinyne, 3,3-diméthylhexahydroazépinyne, 2,4,6-tripropylhexahydroazépinyne, 2-méthylheptaméthylène-imino, 5-butylheptaméthylène-imino, 2,4-diisopropylheptaméthylène-imino, 3,3-diéthylheptaméthylène-imino, 2,5,8-triméthylheptaméthylène-imino, 3-méthyl-octaméthylène-imino, 2,9-diéthyl-octaméthylène-imino, 4-isooctyl-octaméthylène-imino, 2-éthyl-morpholino, 2-méthyl-5-éthylmorpholino, 3,3-diméthylmorpholino, 2,6-di-ter-butylmorpholino, 4-méthylpipérazinyle, 4-isopropylpipérazinyle, 2-méthylazétidinyle, 2-éthylaziridinyle, 2-butylaziridinyle, 2,3-diméthylaziridinyle, 2,2-diméthylaziridinyle, 2-méthylazétidinyle, 3-méthylazétidinyle, 2-octylazétidinyle, 2,2-diméthylazétidinyle, 3,3-diéthylazétidinyle; ou leurs sels d'addition par des acides;

b) on stocke un composant comportant au moins un agent de sulfatation; et

c) on mélange les composants stockés.

15. Utilisation de l'agent ou kit selon l'une des revendications 1 à 12, pour la préparation de la forme sulfo-conjuguée de composés pyridino-, pyrimidino- ou triazino-N-oxyde destinée au traitement de l'hypertension.

16. Utilisation de l'agent ou kit selon l'une des revendications 1 à 12, pour la préparation de la forme sulfo-conjuguée de composés pyridino-, pyrimidino- ou triazino-N-oxyde destinée au traitement de la chute des cheveux ou à la stimulation de leur repousse.



Office européen  
des brevets

# RAPPORT PARTIEL DE RECHERCHE EUROPEENNE

qui selon la règle 45 de la Convention sur le brevet  
européen est considéré, aux fins de la procédure ultérieure  
comme le rapport de la recherche européenne

Numero de la demande

EP 91 40 3479

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Categorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (lat. Cl.5)
A	GB-A-2 071 092 (THE UPJOHN CO.) * Revendication 12 * & US-A-4 287 338 (Cat. D) ---	1-16	A 61 K 31/505 A 61 K 31/53 A 61 K 31/445
A	J. MED. CHEM., vol. 26, no. 12, décembre 1983, pages 1791-1793, US; J.M. McCALL et al.: "Pyrimidine and triazine 3-oxide sulfates: A new family of vasodilators" * Page 1791, colonne 1, ligne 30 - page 1792, colonne 1, ligne 9 * ---	1-16	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 11, no. 398 (C-466)[2845], 25 décembre 1987; & JP-A-62 158 204 (BANYU PHARMACEUT. CO., LTD) 14-07-1987. * Le document en entier * ---	1-14, 16	
A, D	WO-A-8 604 231 (THE UPJOHN CO.) * Revendications 1-6 * -----	1-14, 16	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (lat. Cl.5)
			A 61 K C 07 D
RECHERCHE INCOMPLETE			
<p>La division de la recherche estime que la présente demande de brevet européen n'est pas conforme aux dispositions de la Convention sur le brevet européen au point qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée au regard d'une partie des revendications.</p> <p>Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes: _____</p> <p>Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1-16</p> <p>Revendications n'ayant pas fait l'objet de recherches: _____</p> <p>Raison pour la limitation de la recherche:</p> <p>Vu le très grand nombre de composés décrits par la formule I ou le terme "agent de sulfatation", la recherche a été effectuée dans l'idée générale de la demande et les composés mentionnés explicitement dans les exemples de la description (E.P. art. 84, Directive: Partie B, chap. II.7, dernière ligne et chap. III.3.7)</p>			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
LA HAYE		06-04-1992	LEHERTE C.F.M.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul</p> <p>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie</p> <p>A : arrière-plan technologique</p> <p>O : divulgation non écrite</p> <p>P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention</p> <p>E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date</p> <p>D : cité dans la demande</p> <p>L : cité pour d'autres raisons</p> <p>_____</p> <p>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	

EPO FORM 150 03 82 (P0403)

**RECEIVED** OCT 26 1998

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**